PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 403/06, 403/04, 239/96, 243/14, A61K 31/505

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

15. Juni 1995 (15.06.95)

WO 95/15963

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP94/03980

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. November 1994

(30.11.94)

A1

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

P 43 41 665.9

7. December 1993 (07.12.93) DE Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(54) Title: BICYCLENE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE

(54) Bezeichnung: BICYCLEN-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract

The description relates to bicyclene derivatives of formula (I) in which A, B, D, E, G, K, L, R¹, R², Z¹ and Z² have the meanings given in the description, and their production. These compounds are suitable for treating diseases.

(57) Zusammenfassung

Es werden Bicyclen-Derivate der Formel (I), worin A, B, D, E, G, K, L, R¹, R², Z¹ und Z² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
ΑU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgaries	BU	Ungara	NZ	Neusceland
BJ	Benin	Œ	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	П	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Ruminica
CA	Kanada	KE	Кепуа	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CC	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CE	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerus	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Bicyclen-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bicyclen-Derivate, deren Herstellung und Verwendung in der Therapie.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das 10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es

- 15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).
- 20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer
- 25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).
- 30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.
- 35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Bicyclen-Derivate gute Endothelin-antagonistische Aktivität besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind Bicyclen-Derivate der Formel I

10

5

worin

2 der Reste A, B, D, E CH-Gruppen und die 2 anderen Reste CH-Gruppen oder Stickstoffatome bedeuten,

15

ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls am aromatischen Rest durch C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, CF_3 , NO_2 oder CN substituierte Phenyl-, Phenyl- C_{1-4} -alkylen-, Naphthyl-, Naphthyl- C_{1-6} -alkylen-Gruppe, eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkinylgruppe, eine C_{3-7} -Cyclo-

eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkinylgruppe, eine C_{3-7} -Cyclo-alkylgruppe oder eine der Gruppen-NHR⁴, -NR⁴₂, -OR⁴, -SO₂NHR⁴, -SO₂NR⁴₂, -COR⁴ oder -CO₂R⁴ (mit R⁴ in der Bedeutung von C_{1-4} -Alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-4} -alkylen, Naphthyl oder Naphthyl- C_{1-4} -alkylen) ist,

25

 \mathbf{Z}^2 eine der für \mathbf{Z}^1 angegebenen Bedeutungen besitzt, jedoch kein Wasserstoffatom ist, oder

Z¹ und Z² zusammen mit B und D auch einen der Reste

30

$$z^3$$
 \downarrow D z^3 \downarrow D z^3 \downarrow D z^3 \downarrow D

35

$$z^3$$
 oder z^3 $M^ D$

(worin Z^3 eine der für Z^1 angegebenen Bedeutungen besitzt und M eine CH_2 - oder NH-Gruppe ist) bedeuten,

G eine direkte Bindung oder die Gruppe CH-K darstellt (mit K in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, einer gegebenenfalls im Arylteil durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Halogen, CF_3 ,

NO₂ oder CN substituierten Phenyl-, Benzyl-, Naphthyl- oder Naphthylmethylen-Gruppe),

K eine Alkylen- oder Alkenylgruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder die Gruppe

$$-CH_2$$

ist,

L eine Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder eine der Gruppen

- CH - CH₂ - CO₂R³

(mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl- oder Naphthylmethylengruppe),

—Сн—

(mit Q in der Bedeutung von C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl oder CH_2 - R^7 , worin R^7 Phenyl oder Heteroarylrest bedeutet) oder

$$CH_2 \longrightarrow R^{\frac{1}{2}}$$

25

15

 R^1 eine $-CO_2R^4$ -Gruppe (mit R^4 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Benzyl), $-CONR^4_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-SO_3R^4$, $-PO_3R^4_2$ oder einen Tetrazolrest und

30 R2 die Gruppe

(mit R^5 und R^6 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, -OR⁴ oder -SR⁴) oder einen Heteroarylrest

darstellen, sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

40 Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen einer oder mehrere der Molekülbestandteile A, B, D, E, G, K, L, \mathbb{R}^1 , \mathbb{R}^2 , \mathbb{Z}^1 und \mathbb{Z}^2 folgende Bedeutungen besitzen:

-CH₂- oder eine direkte Bindung zwischen N und CO G

K -CH₂-

5

L
$$-(CH_2)_{1-4}-$$
, $-CH_2$, $-CH_2$

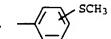


15

20
$$\mathbb{R}^2$$
 $\mathbb{R}^3 = \mathbb{H}, C_{1-3}-Alkyl, -CHO, -COO-C_{1-3}-Alkyl), \\ \mathbb{R}^3$

25





30

 Z^1 C_{i-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, -NH-CO- C_{2-5} -Alkyl

 \mathbf{Z}^2 Wasserstoff

und \mathbf{Z}^2 ein mit B und D verbundener Rest 35 Z¹



der durch einen der für Z1 bevorzugt genannten Reste 40 substituiert ist.

Die Verbindungen der Formel I werden - falls E ein Stickstoffatom bedeutet - auf folgendem Reaktionsweg erhalten:

Durch Umsetzung eines substituierten Aminocarbonsäurederivats 45 der Formel II mit einem Amin der Formel III wird zunächst IV erhalten. Ringschluß mit einem aktivierten Derivat der Kohlensaure ergibt die Verbindungen der Formel V. Alkylierung des Amid-

stickstoffs führt zu den Verbindungen der Formel I. Die für die Durchführung der einzelnen Reaktionsschritte gegebenenfalls intermediär erforderlichen Schutzgruppen werden nach allgemein bekannten Methoden eingeführt und wieder abgespalten.

5

10
$$\frac{Z^1}{D^2N}$$
 $\frac{OH}{NH_2}$ $+ H_2N - L - R^1$ $\frac{Z^1}{D^2N}$ $\frac{N}{NH_2}$ $\frac{II}{III}$ $\frac{IV}{D^2N}$ $\frac{CO(Hal)_2}{D^2N}$ $\frac{Z^1}{N}$ $\frac{O}{N}$ $\frac{CO(Hal)_2}{D^2N}$ $\frac{Z^1}{N}$ $\frac{O}{N}$ $\frac{CO(Hal)_2}{D^2N}$ $\frac{CO(Hal)_2}{D^2N}$

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden - falls E Alkylen oder substituiertes Alkylen bedeutet - auf folgendem Weg erhalten:

V

Die Carbonsäurederivate der Formel IV werden durch Umsetzung mit 30 einem aktivierten Halogencarbonsäurederivat der Formel VI zum N-Acylderivat VII umgesetzt. Als aktivierte Halogencarbonsäurederivate werden vorzugsweise die entsprechenden Säurehalogenide verwendet. Anschließend wird unter Abspaltung von Halogenwasserstoff zu VIII cyclisiert. Substitution am Amidstickstoff führt zu 35 den Verbindungen der Formel I. Die für die Durchführung der einzelnen Reaktionsschritte intermediär erforderlichen Schutzgruppen werden nach allgemein bekannten Methoden eingeführt und wieder abgespalten.

5
$$Z^{1}$$

No Z^{1}

Hal

No Z^{1}

No Z^{1}

Hal

No Z^{1}

No Z^{1}

No Z^{2}

20

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonaler Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, 25 zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, bzw.

30

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

35

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 % ET_B - im Vergleich zu ET_A -Rezeptoren eingesetzt.

40 Membranpräparation

Hypertonie.

Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F_{12} -Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F_{12} -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei

300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 5 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvejhem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

Bindungstests

- 15 Für den ET_A und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [125J]- RZ_3 (ET_B -Rezeptortest) in
- 20 Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10-7 M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit
- 25 eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare 30 Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelin-rezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

- 35 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen 40 wurden, gemessen werden.
- Aus Ratten isolierte 1-Fibroblaston, boi des

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach

45 Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl $_2$, 1 mM CaCl $_2$, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2 x $10^6/\text{ml}$ resuspendiert und in

30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 μ M), Pluronics F-127 (0.04 %) und DMSO (0.2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2 x 106/ml resuspendiert.

5 Das Fluoreszenzsignal von 2 x 10⁵ Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz 10 diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital 15 narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 $\mu g/kg$ ET1 zu 20 einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen 25 Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

- 30 Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg
- 35 Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert,

- 40 erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.
- Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 45 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung 5 bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K*-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten

10 des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in %
der K+-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten
kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

15

Die neuen Verbindungen können saure oder basische Gruppen besitzen und daher in Form von Salzen vorliegen.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen zur Salzbildung ins20 besondere in Betracht: Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure,
Salicylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Gluconsäure,
Glucuronsäure, Amidosulfonsäure, Benzoesäure, Weinsäure.

25

Als Basen eignen sich beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral 30 oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperotoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten 35 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

- 40 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit
- **45** den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln,

10

Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff 5 normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Beispiel 1

a) 5-Iod-Isatosäureanhydrid

10

15

10 g (0,038 mmol) 5-Iod-anthranilsäure wurden in 180 ml THF gelöst und 3,76 g (0,0127 mol) Bis-(trichlormethylcarbonat), gelöst in 20 ml THF, zugegeben. Man ließ noch 1 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 50°C rühren. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Man erhielt 7,8 g (71 %) 5-Iod-isatosäureanhydrid als weiße Kristalle.

- b) 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxylmethylethyl)-amid 20
 - 7,28 g (25,2 mmol) 5-Iod-isatosäureanhydrid und 3,52 g (25,2 mmol) β -Alaninmethylester-hydrochlorid wurden in 60 ml DMF vorgelegt und 6,12 g (60,5 mmol) Triethylamin zugetropft. Die Mischung wurde 4 h auf 50°C erhitzt, abgekühlt und auf
- eine Mischung von 15 ml 2N NaOH mit Eis gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Man erhielt 6,6 g eines gelben Öls, das über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:1) chromatographisch gereinigt wurde.

- Man erhielt 4,6 g (52 %) 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxy-methylethyl)amid mit einem R_F -Wert von 0,40 (Essigester/n-Heptan, 2:1).
- c) 6-Iod-3-(2-Carboxymethylethyl)-chinazolin-2,4-dion

35

40

4,6 g 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxymethylethyl)-amid wurden mit 2,66 g (26,3 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und unter Stickstoff 1,21 g (4,1 mmol) Bis-(trichlormethyl)-carbonat, gelöst in 15 ml Dichlormethan, zugetropft. Die Mischung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen auf Eiswasser gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und eingeengt.

Man erhielt 3,64 g (74 %) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)- chinazolin-2,4-dion [R_F 0,52 (Essigester/n-Heptan, 2:1)] als

45 gelblichen Feststoff.

11

- d) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion
- 2,6 g (7 mmol) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-chinazolin2,4-dion und 1,95 g (14,1 mmol) Kaliumcarbonat wurden in
 Aceton suspendiert. Zu dieser Mischung gab man 3,05 g
 (9,8 mmol) N-t-Butylcarbamoyl-3-indolylmethylbromid, in 20 ml
 Aceton gelöst, und rührte 5 h bei Raumtemperatur. Danach
 wurde das Solvens im Vakuum abgezogen, und der Rückstand in
- 50 ml Phosphatpuffer (pH 7) und 150 ml Essigester aufgenommen. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5,9 g dunkles Öl, das über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (Verhältnis 1:4) als Eluent chromatographiert wurde.
- Man erhielt 1,9 g (45 %) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1- [3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion, R_F 0,18 (Essigester/n-Heptan, 1:4).
- e) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butyl-20 carbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion

1,09 g (1,8 mmol) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion und 0,75 g (5m4 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 15 ml DMF vor-

- gelegt und 0,63 g (9,0 mmol) 1-Penten, 0,58 g (1,8 mmol)
 Tetrabutylammoniumbromid und 10 mg Palladiumacetat zugegeben.
 Die Mischung wurde 48 g bei Raumtemperatur gerührt und danach
 im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel
 chromatographiert, Eluent Dichlormethan (2 % Methanol).
- Man erhielt 0,69 g (70 %) Produkt, R_F 0,12 (Dichlormethan + 2 % Methanol).
 - f) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxymethylethyl)-1-(3-indolylmethyl)chinazolin-2,4-dion

0,53 g des gemäß e) erhaltenen Produkts wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst, 1,13 g (9,9 mol) Trifluoressigsäure zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Man erhielt 0,45 g Rohprodukt, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

. 35

PCT/EP94/03980

g) 6-Pent-1-enyl)-3-(2-carboxylethyl)-1-(3-indolylmethyl)chinazolin-2,4-dion

0,45 g des gemäß f) erhaltenen Rohprodukts wurden in 10 ml
THF gelöst und 0,03 mg (1,25 mmol) Lithiumhydroxid, in 2 ml
Wasser gelöst, zugegeben und bei Raumtemperatur 16 h gerührt.
Das Solvens wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit
Essigester und Wasser aufgenommen; die wäßrige Phase mit
Ammoniak-Lösung auf pH 9 gebracht und mit Essigester extra-

hiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeengt.
Man erhielt 0,37 g Rohprodukt.

Nach HPLC (reversed-phase-Material, Acetonitril/Wasser) erhielt man 0,12 g (0,28 mmol) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxy-ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion.

15

Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

6-[E-(3-Methylbut-1-en-yl)]-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion

20

6-[E-(2-[p-(1,1-Dimethylethyl)-phenyl)]-ethenyl-3-(2-carboxylethyl)-1-(3-indolylmethyl)chinazolin-2,4-dion

6-[E-(4-Methylpent-1-en-yl)]-s-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-25 methyl)-chinazolin-2,4-dion

6-[E-(2-Cyclohexyl-ethenyl)]-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion, Schmp. 122-126°C

30 6-[E-(Pent-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-(3-[N-methylindolyl)-methyl]-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

6-[E-(4-Methylpent-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-(N-methyl-indolylmethyl)]-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

35

6-[E-(3,3-Dimethylbut-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolylmethyl)]-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

Beispiel 2

a) 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]chinazolin-2,4-dion

5

- 12.0 g (33.3 mmol) des analog Beispiel la)-c) hergestellten 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-chinazolin-2.4-dions wurden in 250 ml DMF suspendiert und 0.2 g (66.6 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben. Danach wurden 16.5 g (49.9 mmol) [3-(N-Methyl-
- indolyl)-methyl]-trimethylammoniumiodid zugegeben und 6 h
 unter Rückfluß erhitzt.
 Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde mit Wasser

und Essigester versetzt und das Produkt abgesaugt und getrocknet.

- Man erhielt 16,2 g (96,5 %) Produkt, R_F 0,6 (Essigester/n-Heptan, 2:1).
 - b) 6-(Pent-1-enyl)-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

- 2,5 g (4,97 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden in 20 ml DMF vorgelegt und 1,46 g (14,9 mmol) Kaliumacetat, 1,74 g (24,8 mmol) 1-Penten, 1,6 g (4,97 mmol) Tetrabutylammoniumbromid sowie 28 mg Palladium(II)-acetat zugegeben.
- Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

 Das Solvens wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Essigester und 10 %iger EDTA-Lösung aufgenommen. Die organische Phase wurde nochmal mit EDTA-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt.
- Der dunkle, ölige Rückstand wurde über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:5) als Eluent chromatographiert. Man erhielt 1,23 g (55,5 %) Produkt, R_F 0,61 (Essigester/n-Heptan, 1:1).
- - 0,2 g (0,45 mmol) des gemäß b) erhaltenen Produkts wurden in Essigester gelöst. Nach Zugabe von 0,1 g Palladium-Aktiv-
- kohle (10 % Pd) wurde unter Wasserstoffatmosphäre 6 h gerührt, wobei 15 ml Wasserstoff verbraucht wurden.
 Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgel wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.
 Man erhielt 0,2 g eines hellgelben Feststoffs, der als Roh-
- 45 produkt weiterverarbeitet wurde.

14

- 0,2 g (0,45 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1 g mit Lithiumhydroxid hydrolysiert.

 Man erhielt 0,11 g Produkt, R_F 0,40 (Dichlormethan, 20 % Methanol).

10 Beispiel 3

- a) 6-(2-Phenylethinyl)-3-(carboxylmethyl-methyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion
- 3,5 g (6,95 mmol) 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion wurden in 50 ml Essigester gelöst und 1,42 g (13,9 mmol) Phenylacetylen, 0,49 g (0,65 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid, 0,066 g Kupfer(I)-iodid und 3,52 g (34,8 mmol) Triethylamin zuge-
- geben.

 Die Reaktionsmischung wurde 8 h unter Rückfluß erhitzt.

 Danach wurden 50 ml Essigester zugegeben. Nach Waschen mit
 10 %iger EDTA-Lösung wurde getrocknet und eingeengt.

 Der braune, feste Rückstand wurde mit n-Heptan/Essigester
- 25 (4:1) als Eluent über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 2,76 g (86 %) Produkt, R_F 0,19 (n-Heptan/Essigester, 2:1).
- b) 6-(2-Phenylethinyl)-3-(carboxylmethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion
 - 1,5 g (3,25 mmol) des gemåß a) erhaltenen Produkts wurden mit 0.12 g (5,0 mmol) Lithiumhydroxid analog Beispiel 1g) umgesetzt. Das in Wasser und Essigester unlösliche Produkt wurde abgesaugt und getrocknet.
 - Man erhielt 0,78 g (52 %) Produkt, R_F 0,72 (n-Heptan/Essigester, 1:2), Schmp. > 300°C.

Analog wurde hergestellt:

6-(Pent-1-inyl)-3-(carboxylmethyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]chinazolin-2,4-dion

Analog können hergestellt werden:

6-(4-Methylpent-1-inyl)-3-(carboxylmethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

5

6-(4-Methylpent-1-inyl)-3-2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

6-(4-Methylpent-1-inyl)-3-(3-carboxylpropyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

Beispiel 4

a) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzaldehyd

15

50 g (0,308 mmol) 3-Hydroxy-6-nitrobenzaldehyd und 49,3 g (0,36 mol) 2-Methylpropylbromid wurden in 300 ml DMF gelöst und 45,5 g (0,33 mol) Kaliumcarbonat zugegeben. Die Mischung wurde 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Solvens im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Essigester

- Solvens im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Essigester gelöst und mit 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Einengen wurde der Rückstand über Kieselgel mit n-Heptan/Essigester (9:1) chromatographiert. Man erhielt 55,2 g (80 %) orangefarbene
- 25 Kristalle, R_F 0,43 (n-Heptan/Essigester, 9:1).
 - b) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzoesäure
- 24,2 g (0,067 mmol) t-Butylammoniumpermanganat, gelöst in
 100 ml Pyridin, wurden unter Kühlung so zur Lösung von 22,3 g
 (0,10 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts in 150 ml
 Pyridin zugetropft, daß die Temperatur nicht über 20°C stieg.
 Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann auf
 eine Eis-Salzsäure-Mischung gegossen und mit Na₂S₂O₃ entfärbt.
- Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Ammoniak alkalisch gemacht und das Produkt in die wäßrige Phase extrahiert. Nach Ansäuern der Wasser-Phase wurde das Produkt wieder mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt.
- Das Produkt wurde aus Dichlormethan umkristallisiert.

 Man erhielt 12,0 g (75 %) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzoesäure.

- c) 3-(2-Methylpropoxy)-6-aminobenzoesäure
- 8,8 g (36,8 mmol des gemäß b) erhaltenen Produkts wurde in
 50 ml Eisessig gelöst. 1,5 g Palladium-Aktivkohle (10 %)

 wurden 5 h unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgel abgesaugt und das Solvens im
 Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und
 das Produkt abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.
 Man erhielt 6,87 g (89 %) Feststoff, R_F 0,3 (n-Heptan/Essig-
- 10 ester, 1:1).
 - d) 3-(2-Methylpropoxy)-isatosäureanhydrid
- 6,87 g (32,8 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurde analog Beispiel 1a) zum Isatosäureanhydrid umgesetzt. Man erhielt 6,51 g (84 %) Rohprodukt, das ohne Aufreinigung weiterverarbeitet wurde.
- e) 2-Amino-5-(2-Methylpropoxy)-benzoesäure-(2-carboxymethyl-20 ethyl)-amid
 - 6.51 g (27.7 mmol) des gemäß d) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1b) mit β -Alaninmethylester-hydrochlorid umgesetzt.
- Das Rohprodukt wurde mit n-Heptan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 5,21 g (64 %) Produkt, R_F 0,2 (n-Heptan/Essigester, 1:1).
- 30 f) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(-2-carboxymethyl-ethyl)-chinazolin-2,4-dion
 - 5,21 g (17,7 mmol) des gemäß e) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1c) umgesetzt.
- Das Rohprodukt wurde mit n-Heptan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 3,28 g (58 %) Produkt, R_F 0,28 (n-Heptan/Essigester, 1:1).

- g) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(2-carboxymethyl-ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion
- 0,35 g (8,76 mmol) 60 %iges Natriumhydrid wurden in 40 ml THF suspendiert und 2,34 g (7,3 mmol) des gemäß f) erhaltenen Produkts in 30 ml DMF gelöst zugetropft.

 Nach 30 min wurden 2,77 g (8,76 mmol) frisch hergestelltes 3-(Indolylmethyl)-trimethylammoniumiodid, in 40 ml DMF gelöst, zugetropft und 18 h bei Raumtemperatur gerührt.
- Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 5 %iger Zitronensäure-Lösung und Wasser gewaschen.

Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt mit n-Heptan/ Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert.

- Man erhielt 1,29 g (39 %) Produkt, R_F 0,52 (n-Heptan/Essigester, 1:1).
 - h) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion

1,23 g (2,7 mmol) des gemäß g) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1f) mit Lithiumhydroxid hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril/Wasser über HPLC gereinigt.

25 Man erhielt 0,56 g (48 %) Produkt, Schmp. 199-201°C).

Analog wurden hergestellt:

40

- 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl)]-1-(carboxyl-methyl)-30 chinazolin-2,4-dion
 - 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl]-1-(2-carboxyl-ethyl)-chinazolin-2,4-dion
- 35 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl]-1-(3-carboxyl-propyl)-chinazolin-2,4-dion
 - 6-(3-Methylbutoxy)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion

Aus den entsprechenden 4- bzw. 6-Iod-isatosäureanhydriden lassen sich analog Beispiel 1-3 herstellen:

5-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-45 methyl)]-chinazolin-2,4-dion WO 95/15963

```
5-(Pentyl)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-methyl)]-
    chinazolin-2,4-dion
    5-(4-Methyl-pent-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
  5 indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
    5-(4-Methyl-pentyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-
    methyl)]-chinazolin-2,4-dion
10 5-(3-Methyl-but-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
    indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
   5-(3-Methyl-butyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-me-
   thyl)]-chinazolin-2,4-dion
15
   7-(Pent-1-enyl)-3-[2-carboxyl-ethyl-1-(3-(N-methyl-indolyl-
   methyl)]-chinazolin-2,4-dion
   7-(Pentyl)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-methyl)]-
20 chinazolin-2,4-dion
   7-(4-Methylpent-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
   indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
25 7-(3-Methyl-but-1-enyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-
   indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion
   7-(3-Methyl-butyl)-3-(carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-
   methyl)]-chinazolin-2,4-dion
30
   Beispiel 5
       3-Iod-6-(bromacetyl-amino)-benzoesäure-(2-carboxy-methyl-
       ethyl)-amid
35
       21,0 g (60,5 mmol) des nach Beispiel 1b) hergestellten
       3-Iod-6-amino-benzoesaure-(2-carboxy-methyl-ethyl)amids
       wurden in 270 ml Dichlormethan gelöst und 12,5 ml (90,7 mmol)
       Triethylamin zugesetzt. Bei -30°C wurden 7,8 ml (90,7 mmol)
40
       Bromessigsäurebromid in 80 ml Dichlormethan zugetropft. Die
       Mischung wurde noch 2 h beim Raumtemperatur gerührt, dann mit
       10 %iger Zitronensäure-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-
       Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde
       aus Dichlormethan umkristallisiert, man erhielt 26,1 g (92 %)
45
       hellgelbe Kristalle.
```

19

b) 7-Iod-4-(carboxymethyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

7,5 g (16 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden in 100 ml Methanol suspendiert und langsam zur Lösung von

- 32 mmol Natriummethanolat in 400 ml Methanol zugetropft. Die Mischung wurde 20 h gerührt, danach auf Phosphatpuffer (pH 7) gegossen, das Methanol im Vakuum abgezogen und die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (+ 3 % Methanol) über
- Kieselgel chromatographiert.

 Man erhielt 2,6 g (41 %) Produkt, R_F 0,49 (Dichlormethan, 7 % Methanol).
- c) 7-Iod-1-[3-(N-methyl-indolyl)-methyl]-4-(2-carboxymethylthyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

2,6 g (6,6 mmol) des gemäß b) erhaltenen Produkts wurden in 100 ml DMF gelöst, 1,82 g (1,32 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und danach 3,27 g (9,9 mmol) 3-(N-Methyl-indolyl)-methyl-indolyl

- trimethylammoniumiodid zugesetzt.

 Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, danach das DMF im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit
- Essigester/n-Heptan (1:1) als Eluent über Kieselgel chromatographiert.

 Man erhielt 2,1 g (59 %) Produkt, R_F 0,57 (Dichlormethan, 7 % Methanol).
- 30 d) 7-(Pent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(carboxymethyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

2.1 g (3.9 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts und 1.63 g (11.7 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 40 ml DMF vorgelegt und

- 1.37 g (19.5 mmol) 1-Penten, 1.26 g (3.9 mmol) Tetrabutyl-ammoniumbromid und 20 g Palladium-II-acetat zugegeben. Die Mischung wurde 2 h bei 50°C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt.
- Danach wurde das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rück-40 stand mit Dichlormethan (+ 2 % Methanol) über Kieselgel chromatographiert.

Man erhielt 1,55 g (3,3 mmol = 84 %) Produkt, R_F 0,65 (Dichlormethan, 7 % Methanol).

20

- e) 7-(Pent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
- 0,55 g (1,16 mmol) des gemäß d) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1g) hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde über HPLC (reversed-phase-Material, Acetonitril/Wasser) aufgereinigt.

 Man erhielt 0,22 g (0,48 mmol = 41,4 %) Produkt.
- 10 Analog können hergestellt werden:

```
7-(4-Methylpent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
```

- 15 7-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
 - 7-(4-Methylpent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-methyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

20

- 6-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
- 8-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-25 (2-Carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

Beispiel 6

- a) 7-(Penty1)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxy30 methyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
 - 1.0 g (2.1 mmol) der Substanz des Beispiels 5d) wurden analog Beispiel 2b) hydriert. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:4) erhielt man 0.63 g (63 %)
- Produkt, R_F 0,53 (Essigester/n-Heptan, 1:1).
 - b) 7-(Pentyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion
- 0,5 g (1,05 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1g) hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde über HPLC (reversed-phase-Material/Acetonitril/Wasser) aufgereinigt.

 Man erhielt 0,20 g (0,43 mmol = 41 %) Produkt.

Analog können hergestellt werden:

7-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxylethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

5

7-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(3-carboxyl-propyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

6-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-10 ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

8-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

15

20

25

30

35

40

Patentansprüche

1. Bicyclen-Derivate der Formel I

5

10

$$\begin{array}{c|c}
Z^1 & O & L & R^1 \\
B & A & N & G \\
\hline
D & E & N & G \\
Z^2 & K & O \\
\hline
R^2 & & & I,
\end{array}$$

worin

15

45

2 der Reste A, B, D, E CH-Gruppen und die 2 anderen Reste CH-Gruppen oder Stickstoffatome bedeuten,

- 21 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine C₁₋₆-Alkyl20 gruppe, eine gegebenenfalls am aromatischen Rest durch
 C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, NO₂ oder CN
 substituierte Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-alkylen-, Naphthyl-,
 Naphthyl-C₁₋₆-alkylen-Gruppe, eine C₂₋₆-Alkenyl- oder
 C₂₋₆-Alkinylgruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe oder eine
 der Gruppen-NHR⁴, -NR⁴₂, -OR⁴, -SO₂NHR⁴, -SO₂NR⁴₂, -COR⁴
 oder -CO₂R⁴ (mit R⁴ in der Bedeutung von C₁₋₄-Alkyl,
 Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, Naphthyl oder
 Naphthyl-C₁₋₄-alkylen) ist,
- 30 Z^2 eine der für Z^1 angegebenen Bedeutungen besitzt, jedoch kein Wasserstoffatom ist, oder
 - \mathbb{Z}^1 und \mathbb{Z}^2 zusammen mit B und D auch einen der Reste

$$z^3$$
 $\downarrow D$ $\downarrow D$

40
$$\mathbb{Z}_3$$
 oder \mathbb{Z}_3 \mathbb{Z}_D \mathbb{Z}_3

(worin Z^3 eine der für Z^1 angegebenen Bedeutungen besitzt und M eine CH_2 - oder NH-Gruppe ist) bedeuten,

- G eine direkte Bindung oder die Gruppe CH-K darstellt (mit K in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, einer gegebenenfalls im Arylteil durch C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Halogen, CF₃, NO₂ oder CN substituierten Phenyl-, Benzyl-, Naphthyl- oder Naphthylmethylen-Gruppe),
 - K eine Alkylen- oder Alkenylgruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder die Gruppe

ist,

L eine Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder eine der Gruppen

20

(mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer C_{1-4} -Alkyl-, Benzyl- oder Naphthylmethylengruppe),

(mit Q in der Bedeutung von $C_1\text{-}C_6\text{-}Alkyl$, Aryl oder $CH_2\text{-}R^7$, worin R^7 Phenyl oder Heteroarylrest bedeutet) oder

30

- 35 R^1 eine $-CO_2R^4$ -Gruppe (mit R^4 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl oder Benzyl), $-CONR^4_2$, $-OR^4$, $-SO_3R^4$, $-PO_3R^4_2$ oder einen Tetrazolrest und
 - R² die Gruppe

(mit R^5 und R^6 in der Bedeutung von Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, -OR 4 oder -SR 4) oder einen Heteroarylrest

darstellen, sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung
 von Krankheiten.

Bicyclen-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

Zusammenfassung

5

Es werden Bicyclen-Derivate der Formel I

10

$$\begin{array}{c|c}
Z^1 & O & L - R^1 \\
B & N & G \\
D & K & O \\
Z^2 & K & O
\end{array}$$
I,

15

worin A, B, D, E, G, K, L, R^1 , R^2 , Z^1 und Z^2 die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur 20 Bekämpfung von Krankheiten.

25

30

35

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten nal Application No PCT/EP 94/03980

A. CLASS	SIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/06 C07D403/04 C07D23	9/96 CO7D243/14 A6	1K31/505		
According	In International Dates: (Tacrification (IDC) or to both national class				
	to International Patent Classification (IPC) or to both national class S. SEARCHED	Zilication and II-C			
	documentation searched (classification system followed by classific	ation symbols)			
IPC 6	C07D				
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that	it such documents are included in the field	ds searched		
,					
Electronic o	iata base consulted during the international search (name of data b	ase and, where practical, search terms use	:d)		
C DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
			Relevant to claim No.		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Ketevant to ciaint no.		
Ą	EP,A,O 456 835 (KYORIN) 21 Novem see page 13 - page 24; claims	ber 1991	1,2		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44132h, page 505;	28,	1,2		
A	see abstract & JP,A,7 595 287 (HISAMITSU) 29	July 1975	1,2		
		•			
Furt	ner documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are liste	d in annex.		
* Special cat	regories of cited documents :	T later document published after the			
	ent defining the general state of the art which is not cred to be of particular relevance	or priority date and not in conflict cited to understand the principle of			
'E' earlier document but published on or after the international 'X' document of particular relevance; the claimed invention					
"L" docume	not be considered to document is taken alone				
citation	is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; to cannot be considered to involve an	inventive step when the		
other n		document is combined with one or ments, such combination being ob-			
	nt published prior to the international filing date but an the priority date claimed	in the art. *&* document member of the same pate	ent family		
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international	search report		
20	February 1995	2 4. 02. 95			
Name and m	nailing address of the ISA Fiuropean Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer			
	NL - 2280 HV Ripswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,				
	Fax: (+31-70) 340-3016	Francois, J			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

anformation on patent family members

Inte. Juli Application No PCT/EP 94/03980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0456835	21-11-91	JP-A- AU-B- AU-A- WO-A- US-A-	3181469 640194 6890591 9109024 5234928	07-08-91 19-08-93 18-07-91 27-06-91 10-08-93
JP-A-7595287		NONE		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter .aler Aktenzeichen
PCT/EP 94/03980

A. KI.AS IPK 6	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D403/06 C07D403/04 C07D239,	/96 C07D243/14	A61K31/505
Nach der i	internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen K	Classifikation und der IPK	
	ERCHERTE GEBIETE	Oslama and act it is	
	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssyml	hole)	
IPK 6	C07D		
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die recherchierte	n Getnete fallen
Während d	er internationalen Recherche konsuluerte elektronische Datenbank ()	Name der Datenbank und evtl. ver	rwendete Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angal	be der in Betracht kommenden Tei	ile Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,O 456 835 (KYORIN) 21. Novem siehe Seite 13 - Seite 24; Anspri		1,2
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44132h, Seite 505; siehe Zusammenfassung	28,	1,2
A	& JP,A,7 595 287 (HISAMITSU) 29.	Juli 1975	1,2
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siche Anhang Patentfami	ilie
'A' Veröff aber n 'E' älteres Anme 'L' Veröff schein ander soll oc ausgef 'O' Veröff eine il 'P' Veröff dem b	entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, uicht als besonders bedeutsam anzusehen ist. Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen ldedatum veröffentlicht worden ist. entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, lenutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht entlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach leanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist.	oder dem Prioritätsdatum ver- Anmeldung nicht kollidiert, st Erfindung zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonde kann allein aufgrund dieser V erfinderischer Tätigkeit beruh "V Veröffentlichung von besonde kann nicht als auf erfinderisch werden, wenn die Veröffentlich Veröffentlichungen dieser Ka diese Verbindung für einen F. "& Veröffentlichung, die Mitglied	erer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung her Tätigkeit berühend betrachtet chung mit einer oder mehreren anderen tegone in Verbindung gebracht wird und achmann naheliegend ist d derselben Patentfamilie ist
	Abschlusses der internationalen Recherche O. Februar 1995	Absendedatum des internation 2 4. D2. 95	naien Kecherchenberichts
Name und	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentami, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	*
	NI 2280 FIV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Faz: (+ 31-70) 340-3016	Francois, J	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Inter nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03980

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0456835	21-11-91	JP-A- AU-B- AU-A- WO-A- US-A-	3181469 640194 6890591 9109024 5234928	07-08-91 19-08-93 18-07-91 27-06-91 10-08-93
JP-A-7595287		KEINE		

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)